

Doctora
Beatriz Londoño Soto
Ministra de Salud y Protección Social
Carrera 13 No. 32-76
Ciudad

Bogotá, 2 de febrero de 2012

Asunto: Observaciones al proyecto de Decreto por el cual se *“modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995 régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones.”*

Respetada Ministra,

Cordial Saludo,

Productos Roche S.A. como empresa líder en investigación y desarrollo de medicamentos biotecnológicos a nivel mundial, con el mayor número de terapias biotecnológicas en desarrollo, y en atención a la invitación hecha por el Ministerio de Salud a través de la consulta pública del proyecto de Decreto modificatorio del Decreto 677 de 1995, de la manera más atenta ponemos a su consideración las observaciones contenidas en el documento adjunto a esta comunicación en aras que dicha regulación garantice la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos de origen biológico, y en consecuencia la salud de los pacientes.

Adicionalmente, les recordamos que Productos Roche S.A. ha participado activamente en los distintos foros de discusión del proyecto de regulación, y de esta manera, solicitamos que se tengan en cuenta nuestros comentarios al respecto.

Es nuestro deseo resaltar que una vez revisado el proyecto de Decreto, encontramos que en la información básica requerida para solicitar Registro Sanitario de los medicamentos de origen biológico no se incluyen en los requisitos mínimos para la solicitud, los estudios clínicos comparativos versus el medicamento de referencia ni por indicación. Estos estudios clínicos se incluyen en la información adicional, sin embargo no son de carácter mandatorio, ni están en línea con los pronunciamientos que ha tenido la Comisión Revisora en diversas actas entre ellas el Acta 53 de 2011 y el Acta 56 de 2011 de la Comisión Revisora, las cuales reflejan el cumplimiento de los estándares internacionales para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

También ponemos de presente que este tipo de regulación debe estar de acuerdo a lo establecido en el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, que indica expresamente lo siguiente:

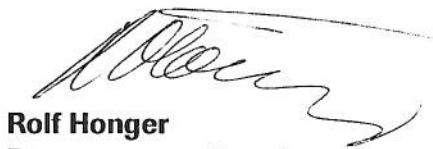
*“El Invima garantizará la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos, insumos y dispositivos médicos que se comercialicen en el país de acuerdo con los **estándares internacionales de calidad**, reglamentación que hará el Gobierno Nacional.”*(Resaltado fuera del texto).

En consecuencia la norma de productos biotecnológicos debe estar de acuerdo con los estándares internacionales, entendiéndose estos como los parámetros fijados por la Organización Mundial de la Salud, a través de sus informes o guías de referencia internacional.

Con el propósito de contribuir para que este Decreto garantice la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos que se comercialicen en el país de acuerdo a los estándares internacionales de calidad respetuosamente nos permitimos presentar un documento adjunto con algunas observaciones y comentarios. Esperamos que estos sean puestos a consideración del equipo redactor de la norma y agradecemos tenernos en cuenta en el desarrollo del Decreto.

Cordialmente,

Productos Roche S.A.



Rolf Honger
Representante Legal

CC:

Dr. Juan Carlos Mira - Secretaría Privada de la Presidencia de la República

Dra. Cristina Pardo Schlesinger - Secretaría Jurídica de la Presidencia de la República

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos - Comisión Revisora - INVIMA

Doctora

Beatriz Londoño Soto

Ministra de Salud y Protección Social
Carrera 13 No. 32-76
Ciudad

Bogotá, 2 de febrero de 2012

Asunto: Observaciones al proyecto de Decreto por el cual se *“modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995 régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones.”*

Respetada Ministra,

De acuerdo a la consulta pública hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social al proyecto modificatorio del Decreto 677 de 1995, muy respetuosamente presentamos las siguientes observaciones y comentarios:

I. Consideraciones generales:

i) El proyecto de Decreto puesto a consideración es incompleto, por cuanto solamente enuncia unos parámetros de regulación pero no establece los aspectos más necesarios para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los productos biotecnológicos, tal como son los estudios preclínicos y clínicos con el producto propio.

ii) No incorpora los estándares mínimos internacionales de calidad solicitados por el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011.

iii) Expedir un Decreto tal como está redactado el proyecto genera un alto riesgo para la salud de los pacientes que se les deba suministrar productos de origen biotecnológico, por cuanto como es sabido mundialmente sobre este tipo de productos debe realizarse un estricto análisis de los estudios que soportan la seguridad, calidad y eficacia de los mismos, y el presente proyecto no establece este requisito.

iv) El proyecto de Decreto deja para una posterior reglamentación, aspectos que son fundamentales en el otorgamiento de Registros Sanitarios, y que afecta en gran medida una revisión integral y suficiente de la información, como son: listado de modificaciones a ser consideradas por la Comisión

Revisora, manual de solicitud de registro y manual de normas técnicas de calidad, entre otras.

v) El proyecto de Decreto violaría la función principal del INVIMA la cual es Controlar y vigilar la calidad y seguridad de los medicamentos. (Numeral 1 del Artículo 4 del Decreto 1290 de 1994). Lo anterior en virtud de no exigir estudios preclínicos, clínicos y de inmunogenicidad.

II. Consideraciones específicas:

1. Definiciones. Artículo 2 del proyecto de Decreto.

En atención a que las definiciones incluidas en un Decreto son el mapa conceptual de una norma, encontramos que el proyecto no tiene en cuenta las definiciones adoptadas internacionalmente por distintas entidades tales como, la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por lo anterior se propone lo siguiente:

1.1. Incluir las definiciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud en su documento "Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products", documento de referencia a nivel internacional. Para su referencia las definiciones que se proponen son las siguientes:

i) Producto Bioterapéutico de referencia: Un producto bioterapéutico de referencia es usado como elemento de comparación para los estudios de comparabilidad cabeza a cabeza con productos bioterapéuticos similares con el fin de mostrar la similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Sólo un producto original es el que ha sido autorizado con base en un expediente de registro completo y puede servir como Producto Bioterapéutico de Referencia. El término no se refiere a patrones de medición, como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia.

ii) Producto Bioterapéutico similar: Un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto Bioterapéutico de referencia que ya se encuentra autorizado.

iii) Inmunogenicidad: La capacidad de una sustancia para provocar una respuesta inmune o reacción (por ejemplo, desarrollo de anticuerpos específicos, la respuesta de células T, la reacción alérgica o anafiláctica).

iv) Comparación cabeza a cabeza: Directa comparación de las propiedades de los productos bioterapéuticos similares con los productos bioterapéuticos de referencia en el mismo estudio.

v) No inferioridad: Clínicamente no inferior a un comparador en el parámetro estudiado. Un ensayo clínico de no inferioridad es el que tiene el objetivo principal de mostrar que la respuesta al producto de investigación no es clínicamente inferior a un comparador por un margen pre-específico.

vi) Ejercicio de comparabilidad: Comparación cabeza a cabeza de un producto bioterapéutico con un producto original autorizado por el INVIMA, con el objetivo de establecer la similitud en la calidad,

seguridad y eficacia. Los productos deben ser comparados en el mismo estudio utilizando los mismos procedimientos. (La definición presentada en el proyecto carece de todos los elementos técnicos citados en las guías de la OMS).

vii) Producto originador: Un medicamento que haya sido autorizado por el INVIMA sobre la base de un expediente de registro completo, es decir, la indicación aprobada para su uso se concede sobre la base de una información completa de calidad, eficacia y seguridad.

2. Requerimientos de información básica e información adicional en la solicitud de Registro Sanitario de productos de origen biológico. Artículos 5, 6 y 7 del Proyecto de Decreto.

Hacer una diferencia de la información básica y adicional que se pide en la solicitud de Registro Sanitario no es un procedimiento adecuado para llegar a establecer la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento, de esta manera, presentamos las siguientes observaciones a los artículos 5, 6, y 7 del proyecto.

2.1. Artículo 5. Información Básica.

i) Los requisitos exigidos en este artículo no son suficientes para demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento de origen biológico. En este sentido, los requisitos del artículo 5 y 7 deberían estar incluidos dentro de este artículo (Ejercicio de comparabilidad, Estudios Preclínicos y Estudios Clínicos comparativos versus el innovador por producto y por indicación).

ii) Implementar una evaluación básica sin ni siquiera tener en cuenta estudios preclínicos y clínicos propios y por indicación, confirmaría que se autoriza la comercialización de medicamentos por parte del INVIMA sin el cumplimiento de estándares mínimos internacionales, los cuales pondrían en riesgo la salud de los pacientes.

iii) En la información básica se encuentran contradicciones como la solicitud de Planes de Gestión de Riesgos sin contar con los datos preclínicos y clínicos de la información de cada producto.

La información que se entregue como Planes de Gestión de Riesgos no puede hacerse de manera genérica ya que un Plan de Gestión de Riesgo sólo se concibe con la existencia de unos estudios clínicos propios de cada producto.

iv) Sí en la información básica no se entregan estudios preclínicos y clínicos propios y por indicación de cada medicamento no existe evidencia sobre la valoración de los perfiles de seguridad del producto.

v) Tal como está redactado el artículo no se estaría exigiendo una evaluación farmacológica que permita que la autoridad sanitaria se forme un juicio sobre la calidad, eficacia y seguridad del medicamento, lo que se hace particularmente necesario para medicamentos de origen biológico.

2.2. Artículo 6. Criterios para la evaluación de información básica.

- i) No existe claridad metodológica sí para la evaluación de la información del artículo 6 deban ser valorados uno o los cinco criterios mencionados.
- ii) No se establece si la información necesaria para evaluar estos criterios deba ser aportada por el solicitante o si será solicitada por la misma Comisión Revisora.
- iii) Teniendo en cuenta lo anterior se recomienda que este artículo sea eliminado del proyecto

2.3. Artículo 7. Información Adicional.

- i) Consideramos que la seguridad y eficacia de un medicamento debe revisarse desde un primer momento es decir desde la información básica.
- ii) La información adicional establecida en el proyecto de Decreto no atiende a criterios mínimos de seguridad, por cuanto se establece que se pedirá un ejercicio de comparabilidad en el cual optativamente puede incluirse o no estudios preclínicos y clínicos, estudios de comparabilidad química e inmunogenicidad.

Debe aclararse que la seguridad de un producto se determina con los estudios preclínicos y clínicos del producto no innovador en comparación con el producto de referencia.

- iii) En atención a la seguridad y eficacia que deben tener los medicamentos de origen biológico, las exigencias establecidas como información adicional deberían ser de carácter obligatorio y estar incluidas dentro de los requisitos del artículo 5, y no dejarlo de forma facultativa a criterio de la Comisión Revisora.

2.4. Parágrafo 3 del artículo 7.

El proyecto de Decreto establece que se creará un Manual de Evaluación de solicitud de Registro Sanitario, en el cual se incluirán los parámetros de evaluación que se solicitarán como información básica y adicional y los criterios para determinar cuándo se solicita información adicional.

No es claro establecer parámetros de referencia para posteriormente ser desarrollados en un Manual. Los criterios para fijar un procedimiento de revisión hacen parte esencial del trámite de solicitud de Registro Sanitario el cual debe ser regulado en la misma norma y no posteriormente.

Regular el trámite de esta manera conlleva a un escenario de inseguridad jurídica, porque mientras no exista el Manual no se tiene certeza sobre qué criterios deben utilizarse para establecer el procedimiento de registro de un medicamento de origen biotecnológico, por lo que se recomienda eliminar el presente artículo.

2.5. Propuesta.

La información básica así como la información adicional que se encuentra en el proyecto de Decreto, debe incorporarse en un solo artículo, y considerarse como el referente mínimo de evaluación por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora. Por lo tanto se recomienda eliminar los artículos 6, 7 y 8 del Proyecto.

Se propone que solamente se tenga una sola información básica y que ella contenga los estudios de calidad (químicos), preclínicos y clínicos y de inmunogenicidad propios por indicación y para cada producto. La cual debe hacerse en comparación con el producto Bioterapéutico de referencia, ya que sin estos documentos no existe certeza sobre la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. La propuesta de artículo es la siguiente:

“Artículo 5. Información para solicitud de Registro Sanitario de un medicamento de origen biológico.

“Información requerida para solicitar registro sanitario de los medicamentos de origen biológico.

El solicitante de registro sanitario de un medicamento de origen biológico deberá presentar la siguiente información:

- a) Estudios preclínicos en animales y/o cultivos celulares con el medicamento de origen biológico en evaluación, los cuales deben ser propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.*
- b) Ensayos clínicos con el medicamento de origen biológico en evaluación, los cuales deben ser propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.*
- c) Ejercicio de comparabilidad el cual debe incluir estudios preclínicos y clínicos propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.*
- d) Descripción detallada del proceso y lugar de producción.*
- e) Pruebas de identidad biológica.*
- f) Pruebas de caracterización de propiedades fisicoquímicas.*
- g) Evaluación de actividad biológica.*
- h) Pruebas de caracterización de propiedades inmunoquímicas.*
- i) Evaluación de la pureza del producto.*
- j) Plan de gestión de riesgo, los cuales debe ser propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.*
- k) Pruebas de estabilidad atendiendo a las guías y estándares establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social.*
- l) Estudios de inmunogenicidad.*

Parágrafo 1. Los estudios preclínicos y clínicos de los que trata el artículo, tienen por objeto que la autoridad sanitaria se forme un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento. Dichos estudios deberán dar cuenta de las siguientes características del producto:

- a) *Eficacia.*
- b) *Seguridad.*
- c) *Dosificación.*
- d) *Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias.*
- e) *Relación beneficio-riesgo.*
- f) *Toxicidad.*
- g) *Inmunogenicidad.*
- h) *Farmacocinética.*
- i) *Condiciones de comercialización, y*
- j) *Restricciones especiales.*

Parágrafo 2. Esta información será evaluada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA.”

3. Artículo 8. Registro Sanitario Condicionado.

El proyecto de norma acude al Registro Sanitario condicionado, aspecto que solicitamos sea eliminado de la norma por cuanto esta situación genera un alto riesgo a la salud pública de los pacientes.

Aceptar la comercialización de un medicamento de origen biológico, biotecnológico sin los estudios pertinentes, no protegería los intereses de los pacientes, y estaría en contravía de la función principal del INVIMA que es controlar y vigilar la calidad y seguridad de los medicamentos, establecida en el artículo 4 del Decreto 1290 de 1994.

Debe aclararse que cuando un Registro Sanitario es aprobado el INVIMA tiene la certeza que a ese producto se le revisaron todos los aspectos de seguridad, y en el presente caso aprobar un Registro Sanitario condicionado a una entrega posterior de información, sería contrario a la función que debe cumplir el Registro Sanitario.

4. Artículo 13. Conformación de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA.

Los perfiles incluidos en el texto del artículo son generales y no establecen que niveles educativos ni de experiencia deben tener los nuevos miembros de la Comisión Revisora. En atención al alto nivel científico de la Sala se recomienda que se establezcan perfiles específicos como profesionales con Maestría o Doctorado en temas relacionados en Biotecnología, y que a su vez cuenten con suficiente experiencia en el ejercicio de sus respectivas profesiones.

También se recomienda que los miembros sean nombrados tal como se encuentra actualmente regulado por el Acuerdo No. 03 de 2006 del Consejo Directivo del INVIMA, a través de ternas enviadas por prestantes asociaciones científicas, para que posteriormente sean nombrados por el Consejo Directivo del INVIMA.

5. Artículo 16. Manual Normas Técnicas de Calidad.

Se recomienda que este artículo sea modificado en el sentido que se aclare cuales aspectos puntuales iría a reglamentar el Manual de Normas de Técnicas de Calidad, y por lo menos se identifiquen los parámetros que desarrollaría este nuevo documento. Como aparece es demasiado general y crea bastante incertidumbre

6. Artículo 21. Transitoriedad.

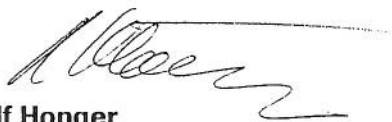
Este artículo no se encuentra redactado, y en el texto del proyecto se incluyeron temas que posteriormente deben ser regulados. Es así que si se hace una revisión de los temas, se encuentra que la mayoría son de gran importancia, y deben ser establecidos en la misma norma.

III. Consideraciones finales.

Por último, agradecemos que las anteriores observaciones y comentarios sean considerados para la versión final del Decreto. De una adecuada regulación depende la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos de origen biológico que se comercialicen en Colombia y sobre todo la mejor posibilidad de modificar favorablemente el curso de una enfermedad, garantizando así la protección a la salud y vida de los pacientes, que en últimas son a quienes principalmente afecta esta decisión.

Cordialmente,

Productos Roche S.A.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rolf Honger", written over a horizontal line.

Rolf Honger
Representante Legal